

REMARKS/ARGUMENTS

Reconsideration of this application is respectfully requested and a request for an interference with Publication U.S. Patent Application 2003/0109752.

The present application has been rejected under both 35 U.S.C. §§102 and 103. The rejection is based upon U.S. Publication 2003/0109752. It is respectfully submitted that the applicants herewith are the first and true inventors of the subject matter of claims 1-5 of the application. In addition, applicant has copied claims that were submitted in the Hoorn application in the amendment submitted June 14, 2004 namely claims 1 and 7 that were amended in the amendment of June 14, 2004.

The applicants herewith are patentees of a Czech Republic Patent 290 708 (Exhibit A) and its English translation (Exhibit B). That patent application was filed in the Czech Republic on June 8, 2001. The application was published in the Czech Republic on January 16, 2002. The patent has issued from the Czech Republic on July 23, 2002.

It should be noted that applicant herewith has waived all right to patent in the United States but merely seeks a Statutory Invention Registration. The Czech Republic is a member of World Trade Organization and correspondingly applicants rely upon the activities in the Czech Republic for supporting their claimed invention. It should be noted that the application in the Czech Republic was submitted prior to the filing date of July 31, 2002 in the United States for the Hoorn et al. patent application and prior to the provisional application no. 60/330,817, filed October 31, 2001.

In light of the above, it is respectfully submitted that an interference should be

BEST AVAILABLE COPY

Response dated December 9, 2004

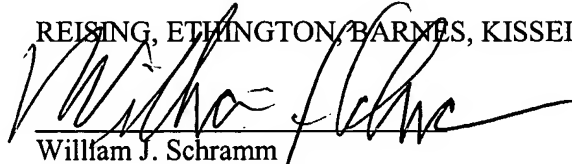
Reply to Office communication of September 28, 2004

declared between the present application and the aforementioned published patent application of Hoon et al.

It is not believed that any new fees are necessitated by the entry of this amendment. However in the event that any new fees or charges are required, authorization is hereby given to charge such fees to applicant's Deposit Account No 50-0852. A duplicate copy of this sheet is enclosed.

Respectfully submitted,

REISING, ETHINGTON, BARNES, KISSELLE, P.C.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'William J. Schramm', is written over a horizontal line.

William J. Schramm
Registration No. 24,795
P.O. Box 4390
Troy, Michigan 48099
(248) 689-3500

Date: December 9, 2004

PATENTOVÝ SPIS

(. , Číslo dokumentu:

290 708

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001 - 2077

(22) Přihlášeno: 08.06.2001

(40) Zveřejněno: 16.01.2002
(Věstník č. 1/2002)

(47) Uděleno: 23.07.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.09.2002
(Věstník č. 9/2002)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C 07 C 303/44

C 07 C 311/39

C 07 B 57/00

(73) Majitel patentu:

FARMAK, A.S., Olomouc, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Hradil Pavel doc. Ing. CSc., Bohuňovice, CZ;

Urbášek Miroslav Ing., Olomouc, CZ;

Kvapil Lubomír RNDr., Slatinice, CZ;

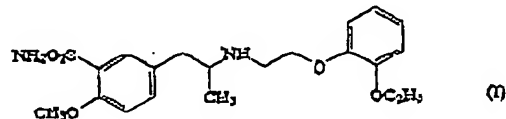
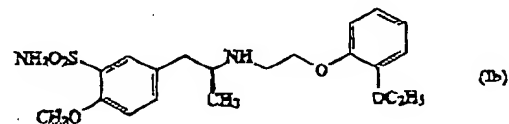
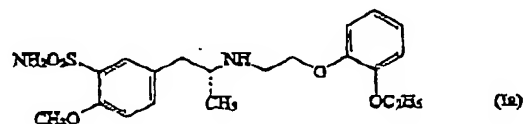
Šlezár Petr Ing., Olomouc, CZ;

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy R- a S-izomerů 5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu

(57) Anotace:

Způsob přípravy opticky čistých enantiomerů R-(-)-tamsulosinu vzorce (Ia) a S-(+)-tamsulosinu vzorce (Ib) štěpením racemického tamsulosinu vzorce (I) působením kyseliny (1R)-(-)-kafir-10-sulfonové resp. (1S)-(+)-kafir-10-sulfonové v prostředí organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí.

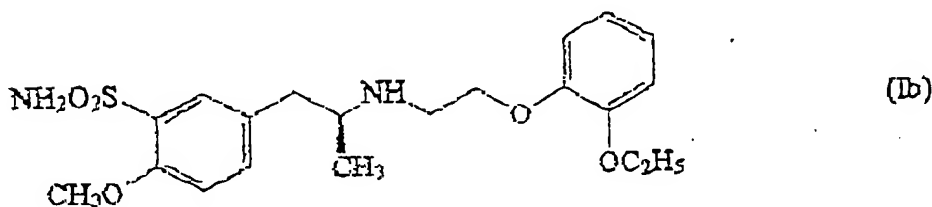
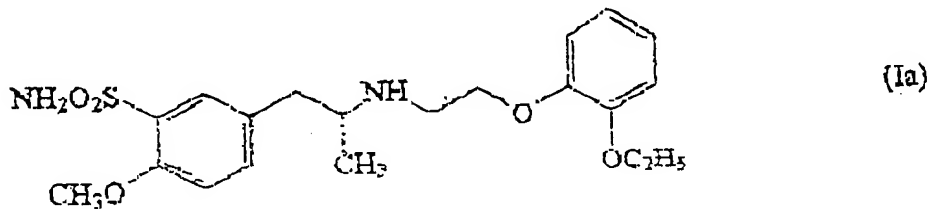


CZ 290708 B6

Způsob přípravy R- a S-izomerů 5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu

5 Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy opticky čistých enantiomerů (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [R-(-)-tamsulosin] vzorce Ia a (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [S-(+)-tamsulosin] vzorce Ib. R-(-)-tamsulosin vykazuje hypotenzní účinky a používá se k léčbě řady chorob např. benigní prostatické hypertrofie.

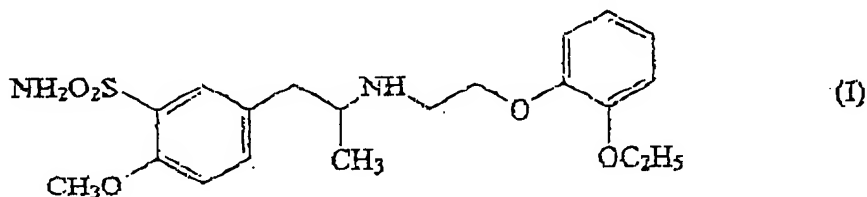


15

Dosavadní stav techniky

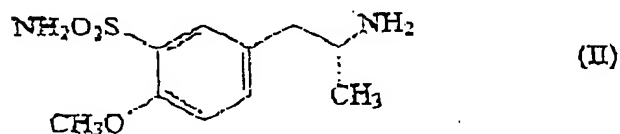
Doposud nebyla popsána práce, která by se zabývala přípravou opticky aktivního R-(-)-tamsulosinu (Ib) a S-(+)-tamsulosinu (Ib) štěpením racemického tamsulosinu vzorce I.

20



První práce zabývající se pouze syntézou racemického tamsulosinu I je US 4 703 063. Další navazující práce vycházejí z opticky aktivního aminu vzorce II a jeho následného zpracování na opticky aktivní R izomer Ia. Tato myšlenka je zpracována např. v patentu EP 380 144 případně patentu EP 257 787. Příprava radioisotopů tamsulosinu je popsána také v práci (J. Labelled Comp. and Radiopharm Vol. XXVII, No 2, 171). Autoři připravují tuto látku tak, že vychází z derivátu opticky aktivního 4-methoxyamfentaminu a jeho následnými reakcemi připraví optický amin II,

30



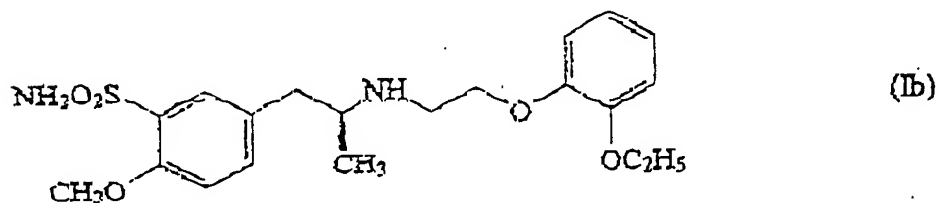
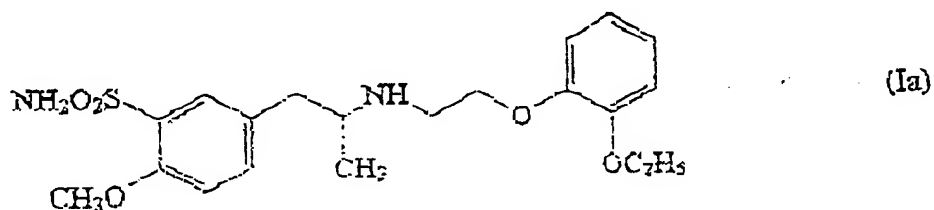
který se opět sledem reakcí převádí na žádaný R-(-)-tamsulosin Ia.

- 5 Nevýhodou těchto postupů je komplikovaná výroba opticky aktivního aminu a nutnost citlivé volby reakčních podmínek v průběhu mnoha stupňů, aby nedošlo k racemizaci opticky čistých intermediátů. V případě, že dojde k racemizaci i částečně, zcela chybí postup pro přepracování produktu.

10

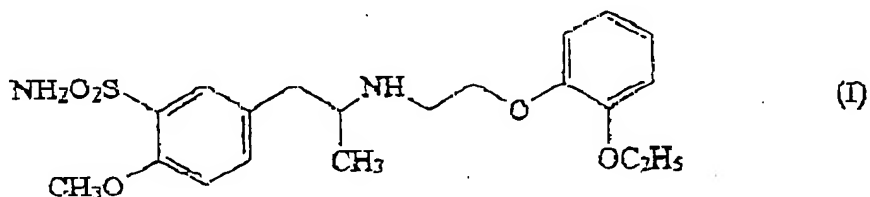
Podstata vynálezu

- Uvedené nevýhody odstraňuje postup podle vynálezu, kterým je způsob přípravy opticky čistých enantiomerů (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [R-(-)-tamsulosin] vzorce Ia a (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [S-(+)-tamsulosin] vzorce Ib.
- 15



- 20 Podstata vynálezu je, že

(A) se provede štěpení racemického tamsulosinu vzorce I



25

působením kyseliny (1R)-(-)-kafr-10-sulfonové resp. (1S)-(+)-kafr-10-sulfonové v prostředí organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí:

(B) vykryštalovaná sůl R-(–)-tamsulosinu nebo S-(+)-tamsulosinu se dále čistí krystalizací z organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí, do požadované optické čistoty;

(C) působením alkálií se ze soli R-(–)-tamsulosinu nebo S-(+)-tamsulosinu uvolní báze vzorce (Ia) nebo báze vzorce (Ib).

Další podstatou vynálezu je, že krok (A) a (B) se provádí v prostředí vody.

Další podstatou vynálezu je, že krok (A) a (B) se provádí v prostředí alkoholů.

Tento postup umožňuje dosáhnout optické čistoty vyšší než 99 %.

Po izolaci se R-(–)-tamsulosin Ia nebo S-(+)-tamsulosin Ib převádí běžným způsobem na farmaceuticky účinnou sůl.

Příklady provedení vynálezu

Podstata postupu podle vynálezu je blíže objasněna v následujících příkladech. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Příklad 1

K 200 ml methanolu se přidá 20 g racemického tamsulosinu I. Vzniklá směs se zahřeje k varu. Po rozpuštění pevného podílu se roztok zfiltruje s aktivním uhlím. K filtrátu se přidá 11,5 g kyseliny (1R)-(–)-kafr-10-sulfonové a směs se míchá do vyloučení krystalu. Vyloučený krystal se odsaje a promyje methanolem. Poté se za varu rozpustí v methanolu, zfiltruje s aktivním uhlím. Vyloučený produkt se odfiltruje. Tato operace se třikrát opakuje. Získaný produkt se rozpustí v methanolu a zalkalizuje vodným čpavkem. Vyloučený R-(–)-tamsulosin se odsaje, promyje vodou a usuší při 60 °C. Uvedeným postupem se získá 1,9 g R-(–)-tamsulosinu vzorce Ia o optické čistotě 99,1 % (stanoveno kapilární elektroforézou).

Příklad 2

K 400 ml ethanolu se přidá 20 g racemického tamsulosinu I. Vzniklá směs se zahřeje k varu, po rozpuštění pevného podílu se roztok zfiltruje s aktivním uhlím. K filtrátu se přidá roztok 11,5 g kyseliny (1S)-(+)-kafr-10-sulfonové v methanolu a směs se míchá do vyloučení krystalu. Vyloučený krystal se odsaje, promyje methanolem a usuší. Uvedeným postupem se získá sůl obsahující 55 % S-(+)-tamsulosinu Ib.

Příklad 3

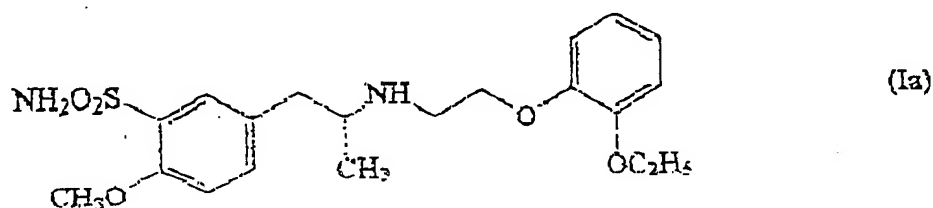
2 g soli (1S)-(+)-kafr-10-sulfonové s tamsulosinem obsahující 90% S-(+)-tamsulosinu Ib se za varu rozpustí v 50 ml vody, po filtraci s aktivním uhlím, ochlazení a krystalizací se získá 1,3 g soli obsahující 91,5 % S-(+)-tamsulosinu.

Průmyslová využitelnost

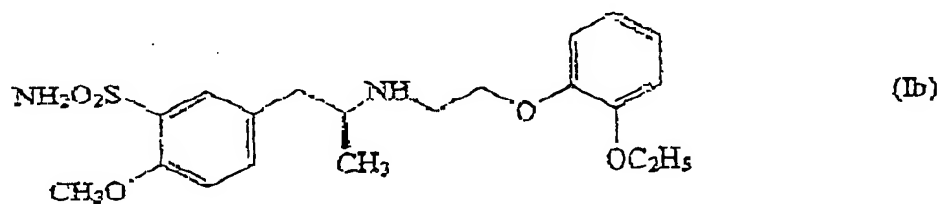
Způsob přípravy opticky čistých enantiomerů (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu (R-(-)-tamsulosin) vzorce Ia a (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu (S-(+)-tamsulosin) vzorce Ib je možno uplatnit ve výhodných technickoekonomických podmínkách, při současném dodržení dostatečně vysoké výtěžnosti s vysokou čistotou.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy opticky čistých enantiomerů (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [R-(-)-tamsulosin] vzorce Ia

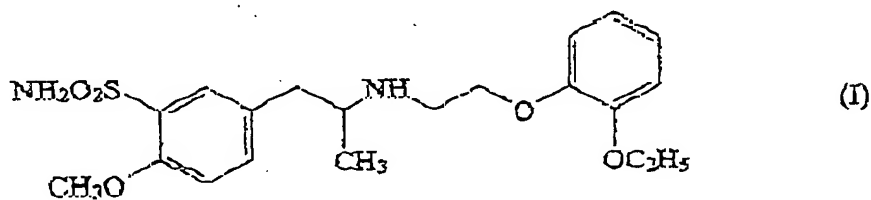


a (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [S-(+)-tamsulosin] vzorce Ib



vyznačující se tím, že

(A) se provede štěpení racemického tamsulosinu vzorce I



působením kyseliny (1R)-(-)-kafr-10-sulfonové resp. (1S)-(+)-kafr-10-sulfonové v prostředí organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí;

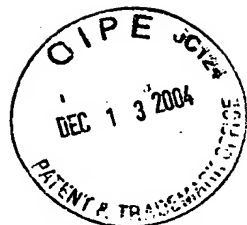
(B) vykristalovaná sůl R-(-)-tamsulosinu nebo S-(+)-tamsulosinu se dále čistí krystalizací z organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí, do požadované optické čistoty;

(C) působením alkálií se ze soli R-(~)-tamsulosinu nebo S-(+)-tamsulosinu uvolní R-(~)-tamsulosin vzorce 1a nebo S-(+)-tamsulosin vzorce 1b.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že krok (A) a krok (B) se provádí v prostředí alkoholů.

3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že krok (A) a krok (B) se provádí v prostředí vody.

Konec dokumentu



LETTERS PATENT

(19) Czech Republic, Industrial Property Office

(11) Document Number: 290 708

(21) Application Number: 2001-2077

(22) Filing Date: 08.06.2001

(40) Publication Date: 16.01.2002 (Bulletin No. 1/2002)

(47) Granting Date: 23.07.2002

(24) Announcement of Grant in the Bulletin: 11.09.2002 (Bulletin No. 9/2002)

(73) Patent Owner: Farmak, a.s., Olomouc, CZ

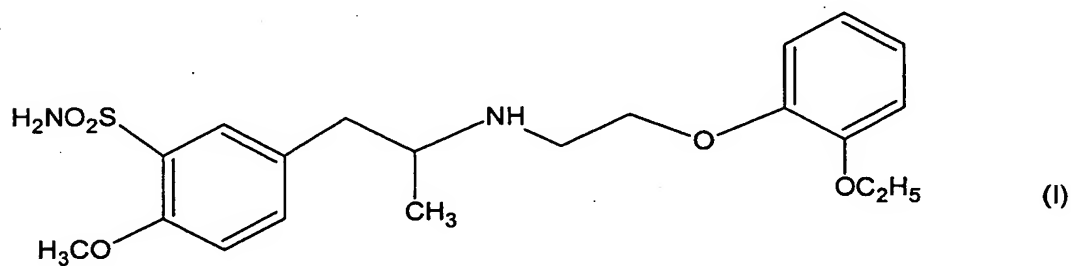
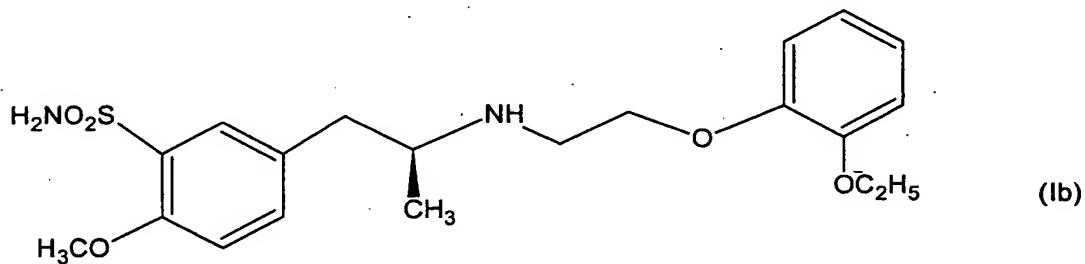
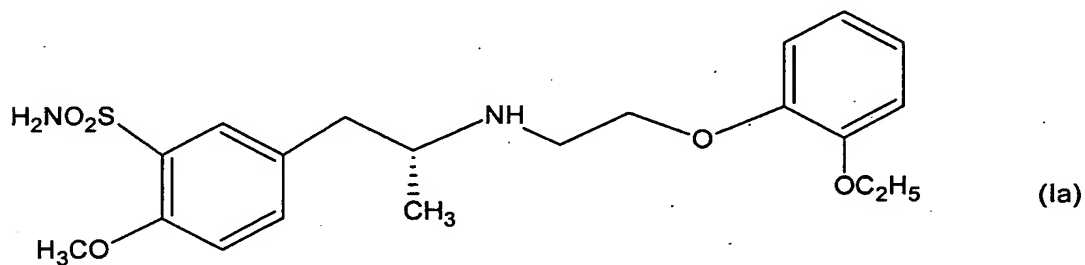
(72) Inventors: Pavel Hradil, Bohuňovice, CZ
Miroslav Urbášek, Olomouc, CZ

Lubomír Kvapil, Slatinice, CZ

Petr Šlezár, Olomouc, CZ

(54) Title of Invention: A process for preparing R- and S-isomers of (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide

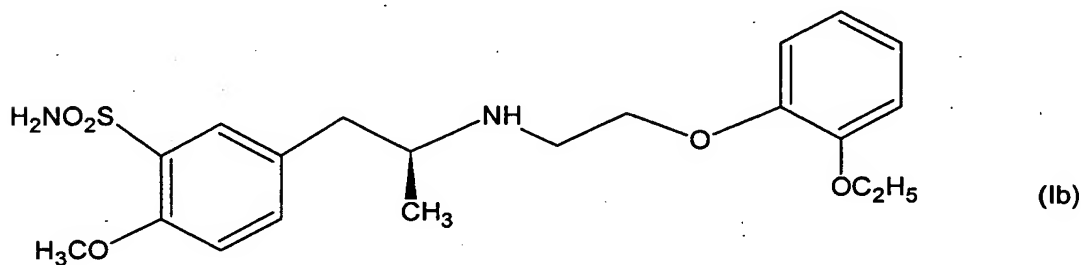
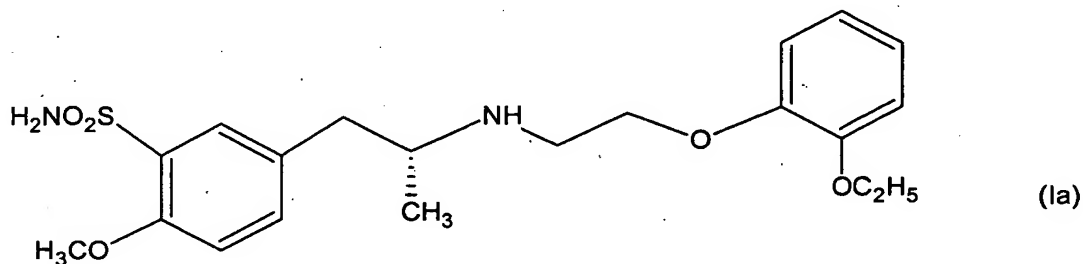
(57) Abstract: A process for preparing optically pure enantiomers of R-(-)tamsulosin of formula Ia and S-(+)tamsulosin of formula Ib by resolving racemic tamsulosin of formula I by means of (1R)-(-)-camphor-10-sulfonic acid and (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid, resp., in an environment of organic solvents, water or mixtures thereof.



A process for preparing R- and S-isomers of (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide

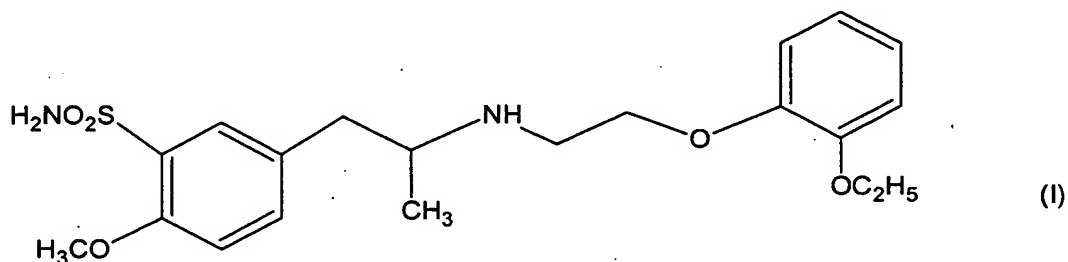
Technical Field

The invention relates to a new process for preparing optically pure enantiomers of (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide [R-(-)-tamsulosin] of formula Ia and (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide [S-(+)-tamsulosin] of formula Ib. R-(-)-tamsulosin show hypotensive activity and is used for the treatment of various diseases such as benign prostatic hypertrophy.



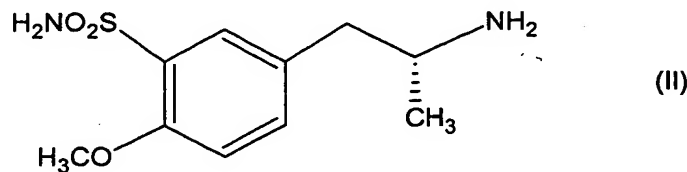
Background Art

Up to date, no study has been described that would deal with preparation of the optically active R-(-)-tamsulosin (IB) and S-(+)-tamsulosin (Ib) by resolving the racemic tamsulosin of formula I.



A first study, dealing with synthesis of racemic tamsulosin I only, is US 4,703,063. Other consequential studies start from the optically active amine of formula II, followed by its conversion into the optically active R isomer Ia. This concept is used in, e.g., EP 380 144, or EP 257 787. Preparation of tamsulosin radioisotopes is described also in J. Labelled Comp.

and Radiopharm Vol XXVII, No 2, 171. The authors prepare said substance by starting from a derivative of optically active 4-methoxyamfetamine and converting it, in consequential reactions, into the optically active amine II,

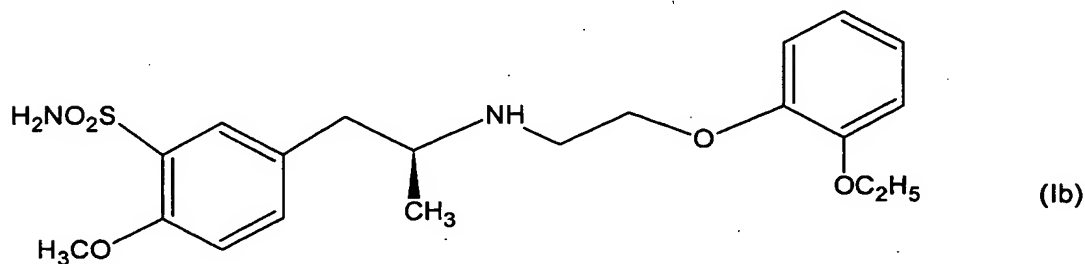
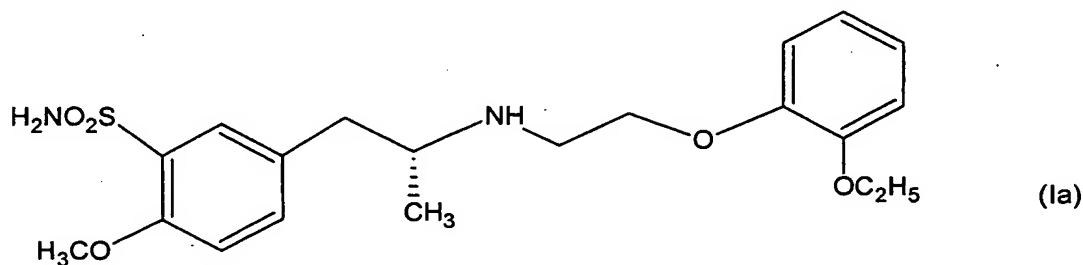


which, in turn, is converted, in a sequence of reactions, to desired R-(-)-tamsulosin Ia.

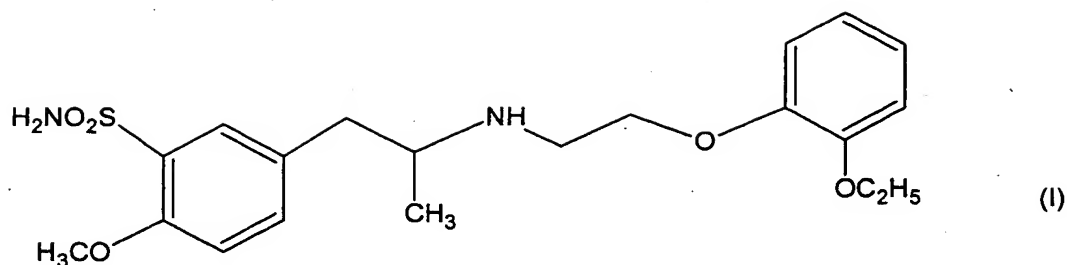
Drawbacks of the above processes include rather complicated manufacture of the optically active amine and the necessity of delicate choice of reaction conditions during many steps, in order to avoid racemization of optically pure intermediates. In case racemization, even a partial one, occurs, any method for processing the product is totally missing.

Disclosure of the Invention

The above-mentioned drawbacks are overcome by the process of this invention, which is a process for preparing optically pure enantiomers of (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)-ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide [R-(-)-tamsulosin] of formula Ia and (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)-ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide [S-(+)-tamsulosin] of formula Ib.



The substance of the invention consists in carrying out
(a) the resolution of racemic tamsulosin of formula I



by the treatment with (1R)-(-)-camphor-10-sulfonic acid and (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid, resp., in an environment of organic solvents, water or mixtures thereof;

- (b) further purification of the crystallized salt of R-(-)-tamsulosin or S-(+)-tamsulosin by crystallizing from organic solvents, water or mixtures thereof, until the desired optical purity is obtained;
- (c) from the salt of R-(-)-tamsulosin or S-(+)-tamsulosin is released, by treatment with alkalis, the base of formula Ia or the base of formula Ib, resp.

A further substance of the invention is that steps (a) and (b) are carried out in an environment of water.

A further substance of the invention is that steps (a) and (b) are carried out in an environment of alcohols.

Said process enables to obtain optical purity above 99 %.

After R-(-)-tamsulosin Ia or S-(+)-tamsulosin Ib is isolated, it is converted into a pharmaceutically active salt by conventional means.

Examples

The process of the invention is further illuminated in the following examples. The examples are of an illustrative nature only and do not limit the scope of the invention in any way.

Example 1

To 200 ml methanol, 20 g racemic tamsulosin I are added. The resulting mixture is heated to ebullition. After the solids are dissolved, the solution is filtered with activated carbon. To the filtrate, 11.5 g (1R)-(-)-camphor-10-sulfonic acid are added and the mixture is agitated until crystals precipitate. The precipitated crystal is sucked off and washed with methanol. Thereafter it is dissolved in boiling methanol, filtered with activated carbon. The precipitated product is filtered off. This operation is repeated three times. The obtained product is dissolved in methanol and alkalified with aqueous ammonia. The precipitated R-(-)-tamsulosin is sucked off, washed with water and dried at 60 °C. The described process gives 1.9 g of (R)-(-)-tamsulosin of formula Ia, having an optical purity of 99.1 % (as determined by capillary electrophoresis).

Example 2

To 400 ml methanol, 20 g racemic tamsulosin I are added. The resulting mixture is heated to ebullition, after dissolution of the solids the solution is filtered with activated carbon. To the filtrate, a solution of 11.5 g (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid in methanol is added and the mixture is agitated until crystals precipitate. The precipitated crystal is sucked off, washed with methanol and dried. The described process gives a salt, containing 55 % of (S)-(+)-tamsulosin Ib.

Example 3

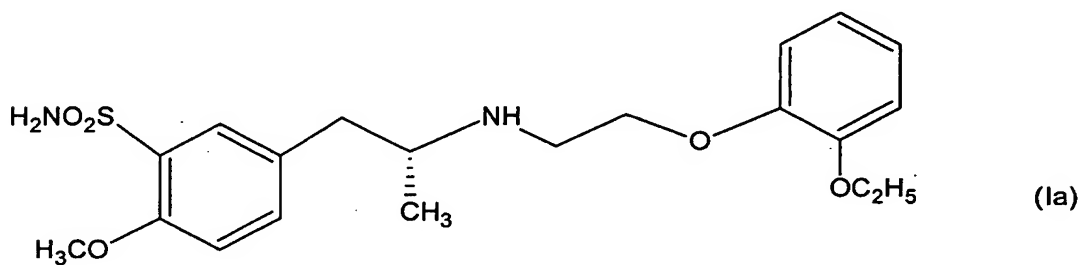
2 g of a salt of (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid with tamsulosin, containing 90 % of (S)-(+)-tamsulosin Ib, are dissolved in 50 ml boiling water. Filtration with activated carbon, cooling down a crystallizing gives 1.3 g of a salt, containing 91.5 % of (S)-(+)-tamsulosin.

Industrial Applicability

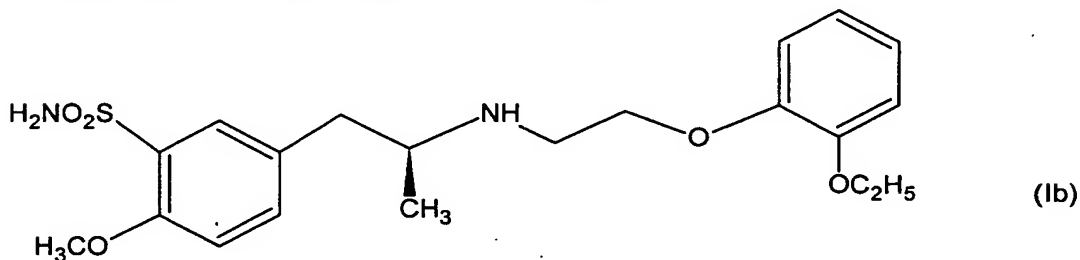
The process for preparing optically pure enantiomers of (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)-ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide [R-(-)-tamsulosin] of formula Ia and (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)-ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide [S-(+)-tamsulosin] of formula Ib can be employed in favourable technical and economic conditions, obtaining at the same time a sufficiently high yield and high purity.

Claims:

1. A process for preparing optically pure enantiomers of (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)-ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide [R-(-)-tamsulosin] of formula Ia

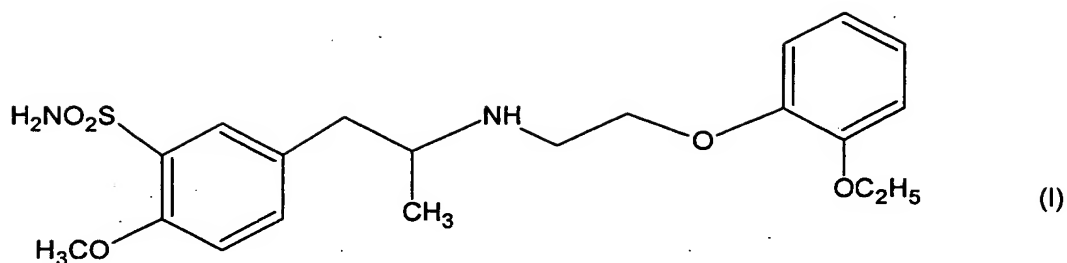


and (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)-ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide [S-(+)-tamsulosin] of formula Ib.



comprising

- (a) the resolution of racemic tamsulosin of formula I



by the treatment with (1R)-(-)-camphor-10-sulfonic acid and (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid, resp., in an environment of organic solvents, water or mixtures thereof;

- (b) further purification of the crystallized salt of R-(-)-tamsulosin or S-(+)-tamsulosin by crystallizing from organic solvents, water or mixtures thereof, until the desired optical purity is obtained;
 - (c) from the salt of R-(-)-tamsulosin or S-(+)-tamsulosin is released, by treatment with alkalis, the base of formula Ia or the base of formula Ib, resp.
2. The process of claim 1 wherein steps (a) and (b) are carried out in an environment of alcohols.
 3. The process of claim 1 wherein steps (a) and (b) are carried out in an environment of water.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ ~~BLACK BORDERS~~
- ☐ ~~IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES~~
- ☐ ~~FADED TEXT OR DRAWING~~
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ ~~LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT~~
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.